



BREVET D'INVENTION

REC'D 05 DEC 2003

WIPO

PCT

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

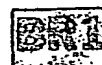
Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1 a) OU b)

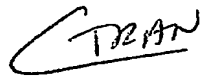
BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



| | | | |
|--|----------------------|--|------|
| REMISE <input checked="" type="checkbox"/> ACCÉ DATE 30 AOUT 2002 LIEU 99 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0210810 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 30 AOUT 2002 | | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE SEDERMA 29 rue du Chemin Vert BP 33 78612 Le Perray-en-Yvelines Cedex | |
| Vos références pour ce dossier (facultatif) Noraporphine | | | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie | | <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| Demande de brevet | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Demande de certificat d'utilité | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande divisionnaire | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale | | N° | Date |
| | | N° | Date |
| Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale | | <input type="checkbox"/> | Date |
| | | N° | Date |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouvelles molécules dérivées de la noraporphine. | | | |
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) | | <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique | |
| Nom ou dénomination sociale | | SEDERMA | |
| Prénoms | | | |
| Forme juridique | | SA | |
| N° SIREN | | 3 4 8 7 5 6 2 5 5 | |
| Code APE-NAF | | 2 4 1 G | |
| Domicile ou siège | Rue | 29 rue du Chemin Vert BP 33 | |
| | Code postal et ville | 7 8 6 1 2 Le Perray-en-Yvelines Cedex | |
| | Pays | FRANCE | |
| Nationalité | | | |
| N° de téléphone (facultatif) | | 33 (1) 34 84 10 10 N° de télécopie (facultatif) 33 (1) 34 84 11 30 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |
| <input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | | | |

| | | | |
|--|----------------------|--|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE 30 AOUT 2002 LIEU 99 N° D'ENREGISTREMENT 0210810 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | Réservé à l'INPI | |
| Vos références pour ce dossier : (facultatif) | | Noraporphine | |
| 6 CHANDAYRE (s'il y a lieu) | | | |
| Nom | | | |
| Prénom | | | |
| Cabinet ou Société | | | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| | Pays | | |
| N° de téléphone (facultatif) | | | |
| N° de télécopie (facultatif) | | | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |
| 7 INVENTEUR(S) | | Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques | |
| Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s) | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé | |
| Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) | | Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [] | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Karl LINTNER Inventeur et Déposant Directeur Général de SEDERMA | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  | |

La présente invention concerne des nouveaux composés dérivés de la noraporphine, les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant un ou plusieurs de ces composés, seuls ou en association avec un extrait de plante, notamment un extrait de *glaucium flavum*, et l'utilisation de ces compositions pour le soin du corps et de la peau, en particulier dans l'objectif de réduire l'hyperpigmentation, d'avoir un effet anti-âge, ou d'un amincissement.

La pigmentation naturelle de la peau relève d'un mécanisme aujourd'hui bien décrit : les mélanocytes présents dans la couche basale de l'épiderme produisent des pigments de mélanine, la synthèse s'effectuant au sein des mélanosomes. La synthèse de la mélanine (mélanogénèse) est augmentée sous l'action des UV. La fonction physiologique du bronzage qui s'ensuit est donc de protéger la peau contre les UV.

Divers dysfonctionnements du mécanisme de production de la mélanine (dus à un excès d'agressions extérieures, aux perturbations hormonales ou au vieillissement) provoquent l'apparition de taches brunes, notamment sous formes d'éphélides (taches de rousseur), de taches solaires ou de taches de sénescence.

Modifier la pigmentation naturelle de la peau est un souhait largement partagé par les femmes européennes, asiatiques, américaines, quoique à des titres divers : blancheur du teint, car trait de beauté pour les unes, ou atténuation des taches pigmentaires de sénescence révélatrices de l'âge pour les autres. En Asie comme en Europe et Amérique, la maîtrise de la pigmentation est donc un sujet sensible et l'objet d'une forte demande.

Trois enzymes clés sont impliquées dans la mélanogénèse : la tyrosinase et les tyrosine-related proteins (TRP-1 et TRP-2), toutes trois sont des glycoprotéines localisées dans la membrane des mélanosomes. Sur les trois, la tyrosinase est l'enzyme limitante en catalysant les deux premières étapes de la formation du pigment : ortho-hydroxylation de la tyrosine en L-

DOPA puis oxydation de cette dernière en dopaquinone. TRP-1 et TRP-2 interviendraient en partie par une stabilisation de la tyrosine hydroxylase [PARK & GILCHREST, 1999].

5 D'autre part, la stimulation de la mélanogénèse passe par une augmentation des taux intracellulaires en AMPc, qui régulent à leur tour une activité protéine kinase PKC- β dont la capacité à phosphoryler la tyrosinase va être déterminante pour la synthèse mélanique [PARK & GILCHREST, 1999]. A l'appui de ce mécanisme on observera que l'irradiation UV augmente très significativement la PKC- β sur mélanocytes
10 en culture.

Enfin, le rôle joué par le calcium intracellulaire dans le métabolisme du mélanocyte est sans doute aussi à prendre en compte.

Pour agir sur la pigmentation de la peau, il est donc possible d'envisager de dégrader la mélanine, de proposer des inhibiteurs de la mélanogénèse
15 qui interagissent sur les diverses cibles décrites plus haut, voire d'inhiber la distribution de mélanine dans les couches de cellules épidermiques.

Cependant, la cible la plus couramment choisie est certainement la tyrosine hydroxylase puisqu'elle constitue une étape limitante du processus.

20 Longtemps, la dépigmentation ou l'éclaircissement de la peau ont été traités par des produits très puissants tels que l'hydroquinone, les composés phénoliques soufrés ou non, l'acide ascorbique, mais non dénués d'effets irréversibles d'hypopigmentation et d'irritation. Tous ces produits sont à utiliser dans un contexte efficacité / tolérance non adapté à
25 la cosmétique.

En cosmétique, le problème a été abordé par l'utilisation des dérivés rétinoïdes, des AHA, de l'acide kojique, de l'arbutine. Les bons résultats obtenus *in vitro* sur cultures cellulaires sont rarement reproduits en utilisation *in vivo*.

L'hydroquinone, l'arbutine et l'acide kojique ont été développés pour l'inhibition compétitive de la tyrosinase [Arbutine, MAEDA 1996] ou inhibition de l'activité catalytique par chélation de l'ion cuivre indispensable à son fonctionnement [THIOLY et al., 1996]. Mais leur utilisation est délicate et peut entraîner des effets secondaires.

Des produits cosmétiques innovants, efficaces *in vivo*, et non toxiques sont donc fortement souhaités.

Augmenter le taux d'AMPc intracellulaire est aussi l'objectif des actifs amincissants. En effet l'AMPc intracellulaire est indispensable pour activer la libération de glycérol via la lipase (LHS) adipocytaire : par ce biais, il se produit un déstockage de matériel lipidique cellulaire, et donc, une diminution du volume de la cellule.

Après la génération des actifs amincissants basés sur une activation directe de la lipolyse via l'inhibition de la phosphodiesterase (caféine par exemple), on a vu l'émergence de produits plus sophistiqués s'adressant soit à la stimulation des récepteurs membranaires et à leurs systèmes de transduction intracellulaire (protéine G), soit à leur inhibition (récepteurs alpha et neuropeptide γ). Toutes ces approches visent à augmenter le taux d'AMPc intracellulaire.

Or il peut exister une voie alternative originale et même opposée aux système favorisant l'augmentation du pool intracellulaire d'AMPc dans le but de stimuler la lipolyse.

Le rôle central joué par le calcium intracellulaire dans le métabolisme du pré-adipocyte et de l'adipocyte mature est un phénomène bien documenté et il est clair que le Ca^{++} intervient de plusieurs façons différentes dans l'installation de la masse graisseuse. Alors que celui-ci, par un flux entrant, inhibe la différenciation initiale des pré-adipocytes en diminuant le stockage des triglycérides, il joue un rôle contraire dans la phase terminale de différenciation ainsi que dans l'adipocyte mature en favorisant la

lipogénèse. Pour comprendre ce phénomène il faut savoir qu'il existe une liaison structurale et fonctionnelle entre les sites membranaires de l'entrée calcique et l'adénylate cyclase.

5 En bloquant l'entrée du calcium, on favorise la phase initiale de différenciation car on lève alors l'inhibition de post-mitose calcium-dépendante, et on défavorise la phase terminale de différenciation en bloquant la lipogénèse.

10 Il est bien connu en Pharmacologie qu'un flux entrant de calcium favorisé par la norepinéphrine (agoniste α -adrénergique) peut être bloqué par des antagonistes α_1 tels que la prazosine et dans une moindre mesure par des antagonistes β_1 -adrénergiques. On sait par ailleurs, qu'au sein d'une population adipocytaire, plus de 60 % des cellules expriment les récepteurs α_1 et β_1 -adrénergiques.

15 Ce blocage par des antagonistes adrénergiques se traduit au niveau du pré-adipocyte et de l'adipocyte, par une diminution des marqueurs de différenciation que sont la glycerol-3-phosphate déshydrogénase (G-3-PDH) et le "*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*" (PPAR γ), ainsi que par la diminution du stockage des triglycérides.

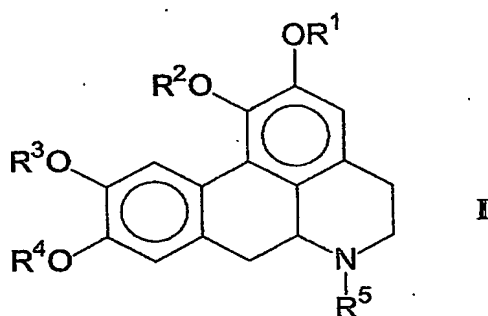
20 Pour lutter efficacement contre les bourrelets et capitons, les consommatrices poussent l'industrie cosmétique au développement d'actifs de plus en plus performants.

25 Nous avons découvert de façon tout à fait surprenante que des molécules qui contiennent un noyau 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine dans leur structure possèdent à la fois un fort pouvoir d'inhibition de la mélanogénèse, un effet anti-oxydant, ainsi qu'une activité notable contre la lipogénèse.

L'invention faisant l'objet de cette demande réside dans le fait que nous avons découvert et démontré que les composés dérivés de la 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine de formule générale I réduisent la production

de mélanine de façon efficace et non toxique, bloquent la lipogénèse, et présentent une activité anti-oxydante. Les nouveaux dérivés de la 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine objets de la présente demande présentent également un intérêt pour leur bonne biodisponibilité, solubilité, activité, stabilité, et profil toxicologique.

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I, dérivés de la 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine :



dans laquelle les groupes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et R^5 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, ou sucre.

Les composés de formule générale I selon l'invention peuvent exister sous leur forme libre, ou sous la forme d'un sel avec un acide cosmétiquement acceptable. La présente invention comprend aussi bien les formes libres ou sel de ces composés.

La présente invention ne concerne ni la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ni la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ni la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), substances déjà décrites.

Par le terme « acide cosmétiquement acceptable » on entend au sens de la présente invention tout acide non toxique, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent les acides acétique, *p*-amino benzoïque, ascorbique, aspartique, benzènesulfonique, benzoïque, bis-méthylènesalicylique, bromhydrique, chlorhydrique, cinnamique, citraconique, citrique, éthanedisulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, glyconique, itaconique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, oxalique, palmitique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, propionique, salicylique, stéarique, succinique, sulfamique, sulfurique, tartarique et paratoluènesulfonique. Les acides chlorhydrique et acétique sont particulièrement préférés.

Par le terme « groupe alkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié, substitué ou non (notamment par un alcool, un acide carboxylique, une amine), saturé ou insaturé. En particulier un groupe alkyle est le groupe méthyle.

Par le terme « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention un ou plusieurs cycles aromatiques ayant chacun de 5 à 8 atomes de carbone, pouvant être accolés ou fusionnés, substitués ou non. En particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes phényle, ou naphthyle et les substituants des atomes d'halogène, des groupes alkoxy tels que définis ci-dessus, des groupes alkyles tels que définis ci-dessus ou le groupe nitro.

Par le terme « groupe aralkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aryle tel que défini ci-dessus, lié par l'intermédiaire d'un groupe alkyle tel que défini ci-dessus. En particulier un groupe aralkyle est le groupe benzyle.

Par le terme « groupe acyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-C=OR^6$ où R^6 peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, un groupe acyle est le groupe acétyle ($R^6 = -CH_3$).

5 Par le terme « groupe amine », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-NR^7R^8$ où R^7 et R^8 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

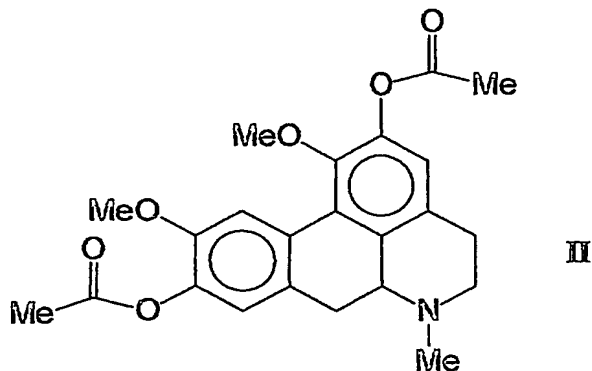
10 Par le terme « groupe sulfonyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-SO_2R^9$ où R^9 peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, alkoxy, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, des groupes sulfonyles sont les groupes mésyle ($R^9 = -CH_3$), triflyle ($R^9 = -CF_3$), ou tosylo ($R^9 = -Ph-CH_3$).

15 Par le terme « groupe alkoxy », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-OR^{10}$ où R^{10} peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

20 Par le terme « groupe sucre » on entend au sens de la présente invention tout groupe hexose, oses et osides. En particulier, des groupes sucres sont les groupes glucose, arabinose, fructose, galactose, mannose, maltose, lactose, saccharose, cellobiose.

Les composés selon l'invention peuvent posséder un centre d'asymétrie et peuvent donc exister sous forme d'isomères optiques. La présente invention comprend aussi bien ces isomères soit séparément soit en tant que mélange.

25 Un composé particulièrement avantageux selon l'invention est la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule II = formule I où $R^1 = R^4 = -COCH_3$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^5 = CH_3$).



Pour obtenir les effets décrits dans ce brevet, les composés de formule générale I utilisables dans les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques, peuvent être obtenus à partir de toute source d'approvisionnement, en particulier par voie de synthèse chimique, enzymatique, par l'une des nombreuses méthodologies de la biotechnologie, par extraction végétale ou par tout autre moyen utilisable permettant leur obtention à des coûts raisonnables dans le produit fini pour pouvoir être utilisés industriellement.

Dans le cas d'une obtention d'origine végétale, il est évident que toute espèce végétale peut convenir à partir du moment où l'extrait, obtenu à partir d'une quelconque partie de l'organisme végétal, contient le ou les composés dérivant de la formule générale I. En particulier, une plante contenant des alcaloïdes de la famille de formule générale II, et en particulier la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), est le *glaucium flavum*.

Glaucium flavum, de la famille des papaveraceae, est une plante européenne de taille moyenne (0,5 mètres environ), à la croissance lente et à fleurs hermaphrodites jaunes. Elle fleurit de juin à août, et ses graines mûrissent d'août à septembre.

Les solvants d'extraction peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers

méthyliques et/ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

Par ailleurs, il est possible de réaliser des extraits de *glaucium flavum* par d'autres procédés comme, par exemple, la macération, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction supercritique, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin au moyen de techniques à contre courant, sans que cette liste ne soit limitative.

Quant à la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine, bien que connues en tant que substances naturelles, elles n'ont jamais été décrites comme ingrédients actifs d'une quelconque composition cosmétique ou dermatopharmaceutique.

La présente invention concerne donc également les compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques contenant un ou plusieurs des composés ci-dessus de formule générale I, à l'exclusion de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), mais comprenant la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), seuls ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable. Ces deux dernières molécules, à savoir la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine peuvent être obtenues soit par synthèse, soit par extraction végétale.

Les composés de formule générale I sont employés dans les compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques conformes à l'invention à des concentrations qui peuvent varier entre 0,0001 % (p/p) et 50 % (p/p), préférentiellement entre 0,001 % (p/p) et 20 % (p/p).

Dans les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques, il peut être avantageux d'associer un ou des composés dérivés de la formule générale I avec un extrait de plante, et en particulier un extrait de *glaucium flavum* tel que défini ci-dessus.

5 L'extrait de *glaucium flavum* peut être utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par précipitation, atomisation, évaporation ou lyophilisation. La quantité d'extrait de *glaucium flavum* à incorporer dans les préparations cosmétiques ou dermopharmaceutiques est comprise entre 0,01 et 100 % (p/p), préférentiellement entre 0,1 et 10 % en poids de
10 la composition totale finale.

L'incorporation des extraits de *glaucium flavum* de quelque provenance que ce soit, dans les compositions cosmétiques est réalisée par tout type de procédé classiquement utilisé en cosmétologie et en dermopharmacie.

15 Les compositions sont par exemple des lotions, des laits ou des crèmes émoullientes, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes solaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousses de rasage, des lotions après-rasage, des shampoings, des rouges à lèvres,
20 des mascaras ou des vernis à ongles.

Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou de produits de maquillage pour les yeux ou des fards et fonds de teint pour le visage.

25 Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous la forme d'émulsions de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de corps gras d'extraction ou de synthèse, avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps

gras. La phase grasse des émulsions peut constituer de 5 à 60 % du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence de 30 à 85 % du poids total de l'émulsion. La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20 %, et de préférence entre 2 et 12 % du poids total de l'émulsion. Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléoalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau ; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensioactif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les solvants organiques ou hydroglycoliques, y compris le MP-diol et les polyglycérines, les corps gras d'extraction ou de synthèse, les épaississants ioniques ou non ioniques, les adoucissants, opacifiants, stabilisants, émollients, les silicones, α - ou β -hydroxyacides, les agents anti-mousse, les agents hydratants, les vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, les polymères gélifiants et viscosants, les tensioactifs et émulsifiants, les autres principes actifs hydro- ou liposolubles, les extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, les antioxydants.

Les mono-ou poly-alcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le propylène-glycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline ; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de requin, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de bœuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc. ; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de

germes de blé, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acide en C_{12} à C_{22} saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en C_8 à C_{22} , linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en C_{10} - C_{22} .

On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire monocristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de calcium, magnésium et aluminium.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique, et les alcools de GUERBET comme le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol. A titre d'émulsifiants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de glycérol, les alcools en C_{12} - C_{18} comportant de 2 à 10 moles de glycérol. Il peut être aussi utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés de d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermatologie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de lécithine dans l'eau en présence de tensioactif ou encore de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée. On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans les demandes de brevet international WO 83/01 571 et WO 92/08 685.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tel que ceux décrits dans les brevets français n° 1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérébroside, les

gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou ayant une activité cosmétique.

5 Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles peuvent être dissoutes de façon homogène ou elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules. Les substances hydrosolubles ayant une activité cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des
10 humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants ; des filtres solaires
15 hydrosolubles ; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées ; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides ; des colorants hydrosolubles ; des agents antipelluculaires ; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée ; des réducteurs tels que
20 l'acide thioglycolique et ses sels.

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes, telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques
25 ou anti-tumoraux.

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles peuvent se trouver incorporées dans les feuillettes des vésicules. Elles peuvent être choisies dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols,
30 les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants,

les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

Les composés de formule générale I, ainsi que les compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques les contenant seuls ou en association, objets de la présente demande peuvent être utilisés dans les compositions cosmétiques conformes à l'invention soit en ajout individuel, soit en tant que pré-mélange dans un excipient convenable, et utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre. Ils peuvent individuellement ou ensemble être véhiculés par des vecteurs cosmétiques tels que les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, les macro-, micro- ou nanoparticules ou microéponges. Ils peuvent être également adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

Les composés de formule générale I, ainsi que les compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques les contenant seuls ou en association peuvent être utilisés dans une forme quelconque, ou sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, pour le traitement des textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit destinés à être en contact avec la peau tel que les collants, sous-vêtements, mouchoirs, lingettes, pour exercer leur effet cosmétique via ce contact textile/peau et permettre une délivrance topique continue.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un ou plusieurs de ces composés de formule générale I, à l'exception de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), mais comprenant la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4$

= R⁵ = CH₃), et l'utilisation des compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques contenant un ou plusieurs de ces composés, seuls ou en association avec un extrait de plante, notamment le *glaucium flavum*, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques dans l'objectif d'une diminution de la pigmentation, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau, l'éclaircissement de toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux, ou dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillessement, antiradicalaire, antioxydant, ou encore dans l'objectif d'un amincissement, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, du traitement de la cellulite, du raffermissement cutané, d'un amincissement de certaines parties du visage, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

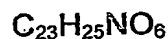
Ces composés de formule générale I, ainsi que les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques les contenant seuls ou en association peuvent également être utilisées pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels, ou dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillessement, antiradicalaire, antioxydant, ou encore dans l'objectif d'un traitement amincissant, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, le traitement de la cellulite et le raffermissement cutané, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

En outre, les substances et compositions objets du présent brevet peuvent être utilisées pour fabriquer des tissus, textiles et vêtements à effet cosmétique, notamment pour éclaircir la peau ou les cheveux, ou agir contre les effets du temps, ou pour amincir, réduire la peau d'orange.

A titre d'illustration, suivent des exemples, non limitatifs, de la mise en oeuvre de la présente invention.

Exemple n°1 : Synthèse de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II)

A une solution de 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (1,01 g ; 3,09 mmoles) dans 20 ml de dichlorométhane (DCM) sont successivement additionnés, à température ambiante, 3,09 équivalents d'anhydride acétique (Ac_2O) (900 μl , 9,52 mmoles), puis 1,99 équivalents de diisopropyléthylamine (DIEA) (1,05 ml, 6,13 mmoles). Après une nuit d'agitation à température ambiante à l'abri de la lumière, de l'éther de pétrole (50 ml) et de l'eau (50 ml) sont ajoutés. Après extraction, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre (5 g), filtrée sur fritté et évaporée. 1,15 g (2,795 mmoles ; 90,5 %) de 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine sont isolés sous la forme d'un solide jaune inodore après une nuit de séchage au dessiccateur.



$$\text{MM} = 411,4588 \text{ g mol}^{-1}$$

Point de Fusion : 80-81°C

CHN : Calculé : 67,14 % C ; 6,12 % H ; 3,40 % N

Trouvé : 67,26 % C ; 6,07 % H ; 3,38 % N

Infra Rouge : 2955 ; 2895 ; 2835 ; 2789 ; 1766 ; 1695 ; 1515 ; 1462 ; 1421 ; 1368 ; 1316 ; 1199 ; 1079 ; 1000 ; 906 cm^{-1} .

Spectrométrie de masse : $(m/z) = 412,4 [\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple n°2 : Crème de jour

g/100 g

Volpo S20

2,4

Volpo S2

2,6

Prostéaryl 15

8,0

Cire d'abeille

0,5

| | | |
|---|--|---------------------|
| | Stéaroxy diméthicone | 3,0 |
| | Propylène glycol | 3,0 |
| | Carbomer | 0,25 |
| | Triéthanolamine | 0,25 |
| 5 | 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine | $2,5 \cdot 10^{-3}$ |
| | Eau, conservateurs, parfum | qsp 100 g |

Cette émulsion est utilisée pour éclaircir et hydrater la peau du visage.

| | | |
|----|--|-----------------------|
| | Exemple n°3 : <u>Gel amincissant</u> | <u>g/100 g</u> |
| 10 | Carbopol® 1342 | 0,3 |
| | Propylène glycol | 2,0 |
| | Glycérine | 1,0 |
| | Vaseline blanche | 1,5 |
| | Cylomethicone | 6,0 |
| 15 | Alcool cétylique | 0,5 |
| | Lubrajel® MS | 10,0 |
| | Triéthanolamine | 0,3 |
| | 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine | 0,01 |
| | Eau, conservateurs, parfum | qsp 100 g |

| | | |
|----|---|-----------------------|
| 20 | Exemple n°4 : <u>Crème de massage amincissante</u> | <u>g/100 g</u> |
| | Ultrez 10 | 0,20 |
| | Butylène glycol | 5,0 |
| | Acide stéarique | 1,50 |
| 25 | Crodamol GTCC | 2,00 |
| | Petrolatum oil | 2,00 |
| | Crodacol C90 | 0,50 |
| | Crodafos CES | 1,50 |
| | Extrait de <i>glaucium flavum</i> | 3,00 |
| 30 | 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine | 0,02 |

eau, conservateurs, parfum

qsp 100 g

Exemple N° 5 : Inhibition de la synthèse de mélanine (*in vitro*)

5 L'efficacité des produits sur la mélanisation, a été testée en culture de mélanocytes humains normaux (MHN). Ce milieu de culture est classiquement utilisé pour tester les variations de taux de mélanine. Les cellules sont incubées en présence du produit à tester pendant 7 jours, les cellules témoins sont incubées en milieu de culture seul.

10 Après 7 jours, la mélanine totale (phaéomélanine et eumélanine) présente dans les cellules est obtenue après lyse des cellules et solubilisation par la soude, le dosage est colorimétrique [adaptation de la méthode de MAEDA K., FUKUDA M., 1991].

Les taux de mélanine produits en présence du produit à tester à différentes concentrations sont comparés à ceux obtenus dans les cellules témoins.

15 Les données sont normalisées par la teneur en protéine de l'échantillon.

La figure unique montre la variation de synthèse de la mélanine sous l'effet d'un contact de 7 jours avec l'acide kojique (témoin positif) d'une part, et la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II) faisant l'objet du présent brevet d'autre part. L'inhibition de synthèse observée en 7 jours de contact pour ces produits est dépendante de la concentration testée. Cette inhibition varie de - 28 % à - 51 %. Nous montrons ainsi que ce composé a une activité d'inhibition de la mélanogénèse tout à fait intéressante.

25 **Exemple 6 : Inhibition de la lipogénèse (*in vitro*)**

Le test suivant est basé sur le fait que des fibroblastes 3T3 L1, en culture, ont la particularité de se différencier sous l'action d'un cocktail de substances (messagers hormonaux), en pré-adipocytes puis en adipocytes chargés de lipides.

La culture se déroule en trois étapes : multiplication cellulaire jusqu'à confluence, ajout du cocktail de différenciation (étape au cours de laquelle on obtient les pré-adipocytes initiaux (72 heures)), puis différenciation active avec stimulation de la lipogénèse (environ 72 heures) à la fin de laquelle le stockage apparent en gouttelettes lipidiques est alors nettement visible au microscope.

L'enzyme G-3-PDH (Glycérol-3-Phosphate déshydrogénase), indispensable à la synthèse de triglycérides est exprimée très fortement pendant cette étape active de stockage lipidique.

Le produit à tester est ajouté à la deuxième étape.

A l'issue de la période d'incubation on compare l'activité G-3-PDH entre les pré-adipocytes témoins et ceux incubés en présence du produit testé.

Dans ces conditions, un produit qui inhibe la lipogénèse provoque une baisse de l'activité G-3-PDH.

Protocole suivi

Après la différenciation provoquée, on ajoute à la culture des pré-adipocytes la solution à tester, ici une solution de 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II). Deux cultures témoins, l'une en témoin négatif et l'autre en témoin positif sont menées en parallèle.

En fin d'incubation, les cellules sont prélevées et lysées et le test est effectué sur le contenu intracellulaire.

L'activité G-3-PDH est mesurée par disparition du NADH ($\lambda = 340 \text{ nm}$).

Inhibition de l'activité G-3-PDH :

Le tableau suivant montre les moyennes des mesures (inhibition - en % du témoin - de l'activité G-3-PDH en culture de pré-adipocytes traitée par la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine, composé II) réalisées sur 3 essais indépendants les uns des autres. Les valeurs de l'activité enzymatique sont normalisées au nombre de cellules.

ACTIVITE G-3-PDH / 10^6 cellules

| | |
|------------------|--------|
| II - 0,03 mmol/l | - 49 % |
| II - 0,06 mmol/l | - 67 % |
| II - 0,09 mmol/l | - 76 % |

Ces résultats démontrent clairement l'effet de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II) sur l'activité G-3-PDH, puisqu'une inhibition de la G-3-PDH de 76 % environ est obtenue en présence de seulement 0,09 mmol/l du composé II. De plus, cet effet est incontestablement concentration-dépendant.

L'inhibition très importante de la G-3-PDH démontre le pouvoir inhibiteur de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II) sur la lipogénèse dans les préadipocytes.

Morphologie des préadipocytes :

La morphologie des cellules au microscope montre une population adipocytaire avec peu d'inclusions lipidiques par rapport aux cellules témoins.

Exemple 7 : Inhibition de la peroxydation (in vitro)

Afin de rechercher une activité anti-oxydante, nous avons évalué l'effet de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II) sur l'inhibition de la peroxydation induite sur des liposomes par des UVA ou le couple H_2O_2 / $FeCl_2$.

UVA :

Les liposomes, une fois fabriqués, reçoivent les produits à tester en solution, puis sont mis sous la lampe UVA et sont irradiés à $10 J/cm^2$. Les liposomes sont ensuite mis à incuber à $45^\circ C$. Après 24 heures, la peroxydation lipidique est dosée en estimant le taux de marqueur diènes conjugués. L'effet du produit est comparé au contrôle négatif.

Inhibition perox. UVA

| | |
|-------------------|-----------|
| II - 0,03 mmol/l | - 93 % |
| II - 0,06 mmol/l | - 87 % |
| II - 0,09 mmol/l | - 89 % |
| III - 0,15 mmol/l | ≈ - 100 % |
| III - 0,30 mmol/l | ≈ - 100 % |

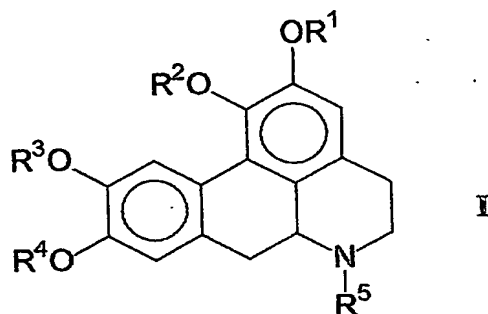
Aux concentrations testées, la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé III) inhibe presque totalement la peroxydation lipidique UVA induite.

H₂O₂ / FeCl₂ :

Une forte inhibition (- 60 % à 0,06 mmol/l) est également obtenue dans un protocole similaire quand on ajoute le couple H₂O₂ / FeCl₂ (réaction de FENTON) à la solution de liposomes.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule I :



dans laquelle :

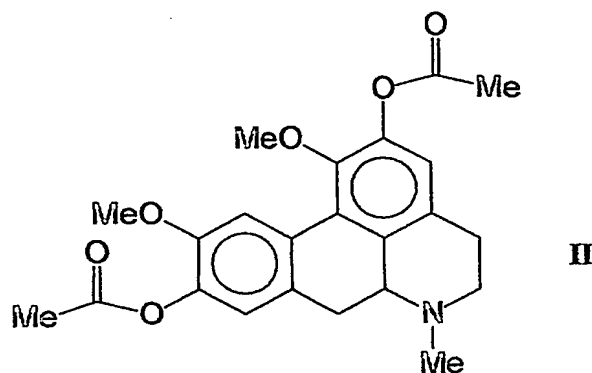
les groupes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et R^5 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, ou sucre,

et leur sel avec un acide cosmétiquement acceptable, sous forme de leur isomère optiquement pur ou d'un mélange d'isomères,

à l'exception de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$),

à l'exception aussi de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) et de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$).

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule II (formule II = formule I où $R^1 = R^4 = -COCH_3$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^5 = CH_3$) suivante (2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine) :



3. Composés selon les revendications 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils sont obtenus à partir de toute source d'approvisionnement, en particulier par voie de synthèse chimique, ou par extraction végétale.
4. Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce qu'ils sont obtenus par extraction végétale à partir de *glaucium flavum*.
5. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, seuls ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable.
6. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_3$) ou la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$) seules ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable, ces deux molécules pouvant être obtenues soit par synthèse, soit par extraction végétale.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 5 ou 6, caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 4, ou la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_3$) ou la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 =$

$R^4 = R^5 = \text{CH}_3$), sont utilisés à des concentrations variant entre 0,0001 % (p/p) et 50 % (p/p), préférentiellement entre 0,001 % (p/p) et 20 % (p/p).

- 5 8. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 4, ou la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_3$) ou la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$), sont utilisés sous forme de solution, 10 de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre, individuellement ou en pré-mélange ou sont véhiculés individuellement ou en pré-mélange par des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, des macro-, micro- ou nanoparticules, ou les microéponges, ou adsorbé sur des polymères organiques 15 poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
9. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon les revendications 5 à 8 caractérisées en ce que les composants sont utilisés individuellement ou en pré-mélange dans toute forme 20 galénique à savoir lotions, laits ou crèmes émoullients, laits ou crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, crèmes, lotions ou laits démaquillants, bases de fond de teint, lotions, laits ou crèmes anti-solaires, lotions, laits ou crèmes de bronzage artificiel, crèmes ou mousses de rasage, lotions après-rasage, shampoings, rouges à lèvres, mascaras ou vernis à ongles.
- 25 10. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon les revendications 5 à 9 caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un, préférentiellement plusieurs autres ingrédients habituellement utilisés en cosmétique dans un mélange cosmétiquement acceptable 30 choisis parmi les catégories suivantes : solvants organiques ou hydroglycoliques, corps gras d'extraction ou de synthèse,

épaississants ioniques ou non ioniques, adoucissants, opacifiants, stabilisants, émolliants, silicones, α -hydroxyacides, agents anti-mousse, agents hydratants, vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, autres principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, antioxydants.

11. Compositions selon la revendication 10 caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait de *glaucium flavum*.

12. Compositions selon la revendication 11 caractérisées en ce que la quantité de l'extrait de *glaucium flavum* incorporée dans les préparations cosmétiques ou dermatopharmaceutiques est comprise entre 0,01 et 100 % (p/p), préférentiellement entre 0,1 et 10 % en poids de la composition totale finale.

13. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques dans l'objectif d'une diminution de la pigmentation, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau, l'éclaircissement de toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux.

14. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) ou de

la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillesse, antiradicalaire, antioxydant.

15. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques dans l'objectif d'un amincissement, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, du traitement de la cellulite, du raffermisssement cutané, d'un amincissement de certaines parties du visage, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

16. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12 sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.

17. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'expositions aux UV naturels ou artificiels, ou dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillessement, antiradicalaire, antioxydant, ou encore dans l'objectif d'un traitement amincissant, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, le traitement de la cellulite et le raffermissement cutané, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

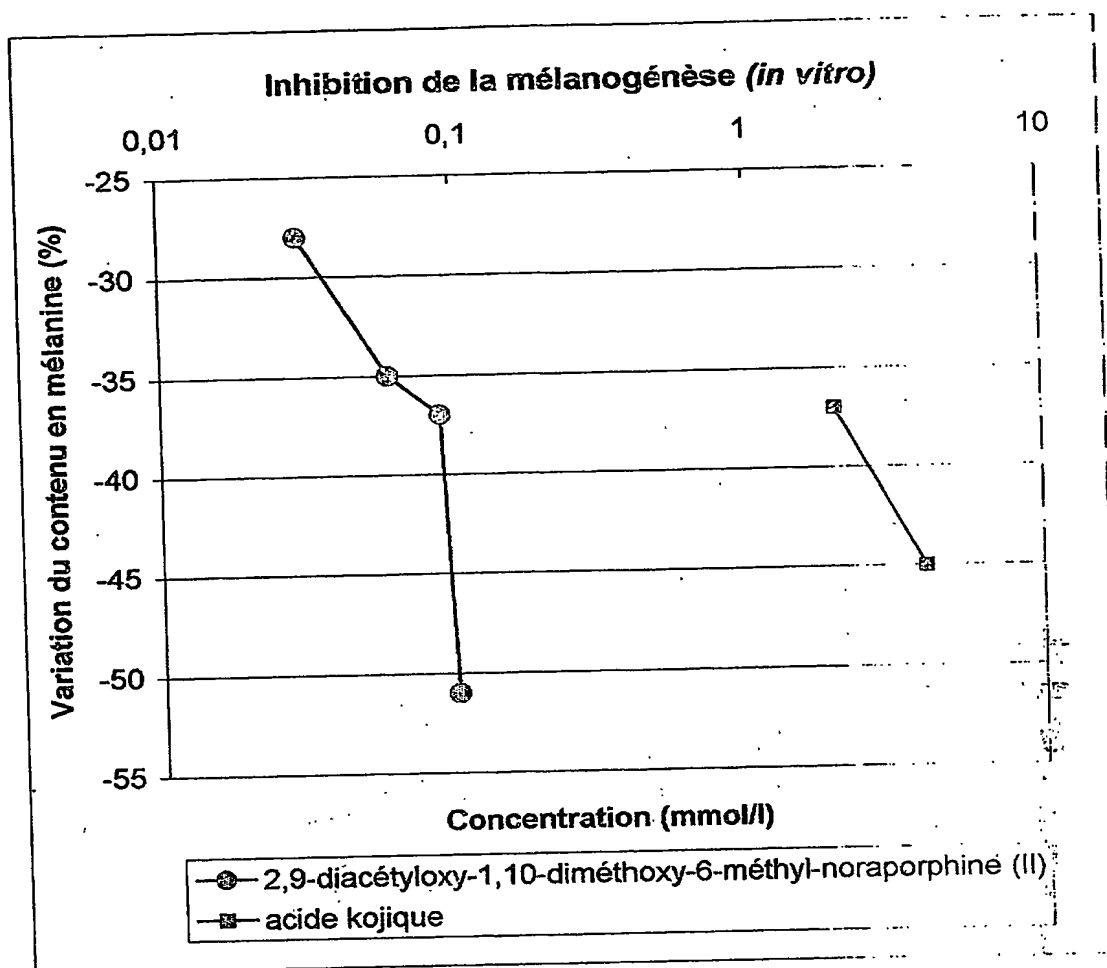


FIGURE UNIQUE

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 G VI / 270501

| | | |
|--|----------------------|------------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | Noraporphine |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 6210810 |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères en espaces maximum) | | |
| Nouvelles molécules dérivées de la noraporphine. | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : | | |
| SEDERMA 29 rue du Chemin Vert BP 33 78612 Le Perray-en-Yvelines Cedex | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : | | |
| 1 | Nom | LINTNER |
| | Prénoms | Karl |
| Adresse | Rue | 69 rue de l'Assomption |
| | Code postal et ville | 75016 Paris |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| 2 | Nom | |
| | Prénoms | |
| Adresse | Rue | |
| | Code postal et ville | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| 3 | Nom | |
| | Prénoms | |
| Adresse | Rue | |
| | Code postal et ville | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | |
| S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages. | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | |
| Karl LINTNER Inventeur et Déposant Directeur Général de SEDERMA | | |
| SEDERMA SA au capital de 3 040 000 € 29, rue du Chemin Vert - BP 33 78612 LE PERRAY EN YVELINES CEDEX Tél. 01 34 84 10 10 - Fax 01 34 84 11 30 RCS Versailles B 348 756 256 | | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.